

26.06.00

4 日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 18 AUG 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

2000年 2月 1日

出願番号

Application Number:

特願2000-023804

出願人

Applicant (s):

鐘淵化学工業株式会社

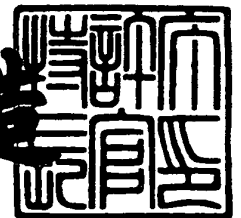
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3060500

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4052

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 67/343

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古川市野口町長砂 1 2 8 9 - 8

【氏名】 西山 章

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古川市加古川町栗津 8 2 - 2 - 5 0 1

【氏名】 井上 健二

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代表者】 武田 正利

【代理人】

【識別番号】 100086586

【弁理士】

【氏名又は名称】 安富 康男

【選任した代理人】

【識別番号】 100104813

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 信也

【選任した代理人】

【識別番号】 100108431

【弁理士】

【氏名又は名称】 村上 加奈子

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第158033号

【出願日】 平成11年 6月 4日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 033891

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9705256

【プルーフの要否】 要

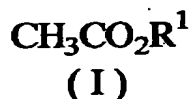
【書類名】 明細書

【発明の名称】 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

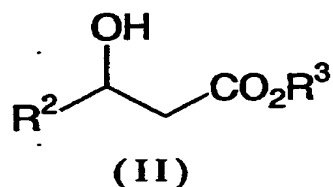
【請求項1】 下記式 (I) ；

【化1】



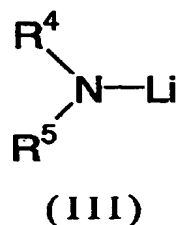
(式中、 $\text{R}^1$  は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと下記式 (II) ；

【化2】



(式中、 $\text{R}^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。 $\text{R}^3$  は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{R}^2$  と  $\text{R}^3$  が互いに結合して環を形成していてもよい。) で表される3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合物に対し、下記式 (III) ；

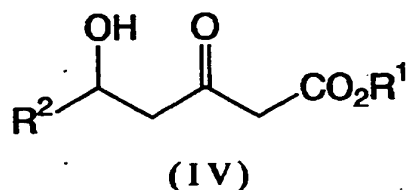
【化3】



(式中、 $R^4$ 、 $R^5$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基、炭素数 7～12 のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを  $-20^{\circ}\text{C}$  以上の温度で作用させることを特徴とする

下記式 (IV) ;

【化 4】



(式中、 $R^1$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1～12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2～12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6～12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7～12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。) で表される 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法。

【請求項 2】 リチウムアミドにおいて、 $R^4$  と  $R^5$  がイソプロピル基である請求項 1 記載の製造法。

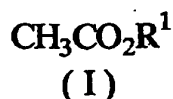
【請求項 3】 酢酸エステルにおいて、 $R^1$  が tert-ブチル基である請求項 1 又は 2 に記載の製造法。

【請求項 4】 リチウムアミドを作用させる際に、ハロゲン化マグネシウムを添加する請求項 1、2 又は 3 に記載の製造法。

【請求項 5】 ハロゲン化マグネシウムとして、塩化マグネシウムを使用する請求項 4 に記載の製造法。

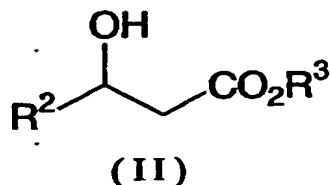
【請求項 6】 下記式 (I) ;

【化 5】



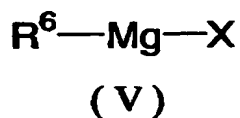
(式中、 $R^1$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと下記式 (I I) ;

【化 6】



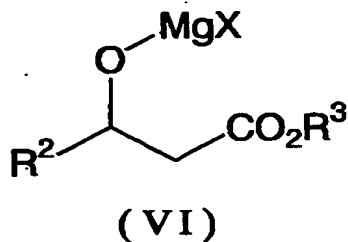
(式中、 $R^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1～12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2～12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6～12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7～12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。 $R^2$  と  $R^3$  が互いに結合して環を形成していてもよい。) で表される 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合物を、下記式 (V) ;

【化 7】



(式中、 $R^6$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。X は、ハロゲン原子を表す。) で表されるグリニャール試薬で予め処理し、下記化合物 (V I) ;

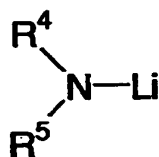
【化 8】



(式中、 $R^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1～12 のアルキル基、置

置換基を有しても良い炭素数 2～12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6～12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7～12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。R<sup>3</sup> は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が互いに結合して環を形成していてもよい。X は、ハロゲン原子を表す。) を調製し、引き続き、下記式 (III) ;

【化 9】

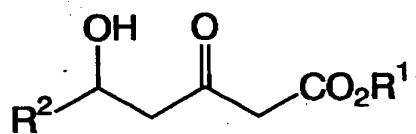


(III)

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基、炭素数 7～12 のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを -20℃ 以上の温度で作用させることを特徴とする

下記式 (IV) ;

【化 10】



(IV)

(式中、R<sup>1</sup> は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。R<sup>2</sup> は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1～12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2～12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6～12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7～12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。) で表される 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の

製造法。

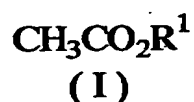
【請求項 7】 リチウムアミドにおいて、 $R^4$  と  $R^5$  がイソプロピル基である請求項 6 記載の製造法。

【請求項 8】 酢酸エステルにおいて、 $R^1$  が *tert*-ブチル基である請求項 6 又は 7 に記載の製造法。

【請求項 9】 グリニャール試薬において、 $R^6$  が *tert*-ブチル基、 $X$  が塩素原子である請求項 6、7 又は 8 に記載の製造法。

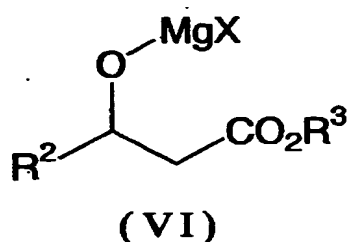
【請求項 10】 下記式 (I) ；

【化 11】



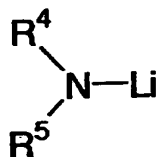
(式中、 $R^1$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと下記化合物 (VI) ；

【化 12】



(式中、 $R^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1～12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2～12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6～12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7～12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。 $R^3$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^2$  と  $R^3$  が互いに結合して環を形成していてもよい。 $X$  は、ハロゲン原子を表す。) の混合物に対し、下記式 (III) ；

【化 13】

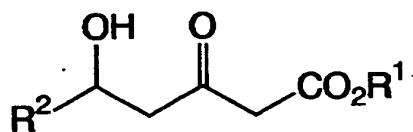


(III)

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基、炭素数 7～12 のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを  $-20^\circ\text{C}$  以上の温度で作用させることを特徴とする

下記式 (IV) ;

【化 14】



(IV)

(式中、 $R^1$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1～12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2～12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6～12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7～12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。) で表される 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法。

【請求項 11】 リチウムアミドにおいて、 $R^4$  と  $R^5$  がイソプロピル基である請求項 10 記載の製造法。

【請求項 12】 酢酸エステルにおいて、 $R^1$  が *tert*-ブチル基である請求項 10 又は 11 に記載の製造法。

【請求項 13】 化合物 (VI) において、X が塩素原子である請求項 10、11 又は 12 記載の製造法。

【請求項14】 化合物(II)又は(VI)において、 $R^3$ がメチル基又はエチル基である請求項1から13に記載の製造法。

【請求項15】 化合物(II)又は(VI)において、 $R^2$ がクロロメチル基、シアノメチル基又はベンジルオキシメチル基である請求項1から14に記載の製造法。

【請求項16】 化合物(II)又は(VI)において、 $R^2$ と $R^3$ が互いに結合してメチレン基である請求項1から13に記載の製造法。

【請求項17】 化合物(II)又は(VI)が光学活性である請求項1から16に記載の製造法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬中間体、特にHMG-CoA還元酵素阻害剤中間体として有用な5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法に関するものである。

#### 【0002】

#### 【従来の技術】

従来、5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法として、以下の様な方法が知られている。

3-ヒドロキシプロピオン酸とジイミダゾイルケトンから調製される3-ヒドロキシプロピオン酸イミダゾリドとマロン酸モノエステルモノマグネシウム塩をカップリングさせて製造する方法(Synthesis、1992、4、403-408)。

酢酸tert-ブチルとリチウムジイソプロピルアミドから調製されるリチウムエノラートと3-ヒドロキシプロピオン酸エステルを反応させて製造する方法(特開平8-198832、Chem. Pharm. Bull.、1994、42(11)、2403-2405、Tetrahedron Lett.、1993、49(10)、1997-2010、Tetrahedron、1990、46(29)、7283-7288、Tetrahedron Asymmetry、1990、1(5)、307-310、Tetrahedron Let

t., 1989, 30 (38), 5115-5118, Tetrahedron Lett., 1987, 28 (13), 1385-1388, Synthesis, 1985, (1), 45-48)。

【0003】

しかし、従来技術(1)は高価な原料を使用しており、従来技術(2)はいずれも $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $-40^{\circ}\text{C}$ の超低温反応が必要であることから、これらの方法は工業的な生産を行う上で効率的な方法ではない。

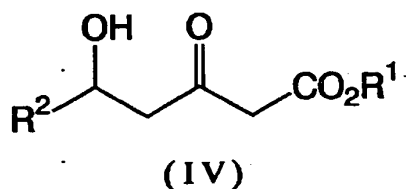
【0004】

【発明が解決しようとする課題】

上記に鑑み、本発明の目的は、医薬中間体に有用な下記式(IV)；

【0005】

【化15】



【0006】

(式中、 $\text{R}^1$ は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{R}^2$ は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。)

で表される5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を、超低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価で入手容易な原料から簡便に製造できる方法を提供することにある。

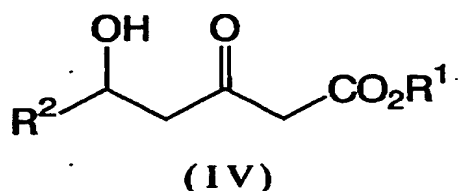
【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記現状に鑑み鋭意検討を行った結果、超低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価で入手容易な原料から下記式 (IV) ;

【0008】

【化16】



【0009】

(式中、 $\text{R}^1$  は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{R}^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。)

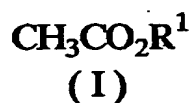
で表される5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を簡便に製造できる方法を開発するに至った。

【0010】

すなわち本発明は、下記式 (I) ;

【0011】

【化17】

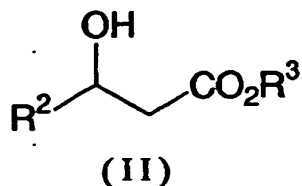


【0012】

(式中、 $\text{R}^1$  は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと下記式 (II) ;

【0013】

【化18】

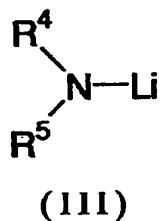


【0014】

(式中、 $\text{R}^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。 $\text{R}^3$  は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{R}^2$  と  $\text{R}^3$  が互いに結合して環を形成していてもよい。) で表される3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合物に対し、下記式 (III) ;

【0015】

【化19】

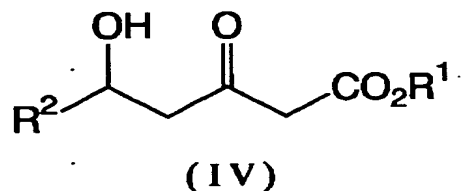


【0016】

(式中、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを-20℃以上の温度で作用させることを特徴とする下記式 (IV) ;

【0017】

【化 2 0】



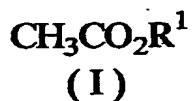
【0 0 1 8】

(式中、 $\text{R}^1$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{R}^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1～12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2～12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6～12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7～12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。) で表される 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法であり、

また、下記式 (I) ；

【0 0 1 9】

【化 2 1】

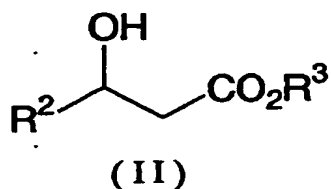


【0 0 2 0】

(式中、 $\text{R}^1$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと、下記式 (II) ；

【0 0 2 1】

【化 2 2】

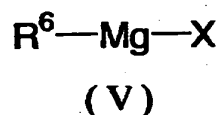


【0022】

(式中、 $R^2$ は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。 $R^3$ は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^2$ と $R^3$ が互いに結合して環を形成していてもよい。)で表される3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体を下記式(V)；

【0023】

【化23】

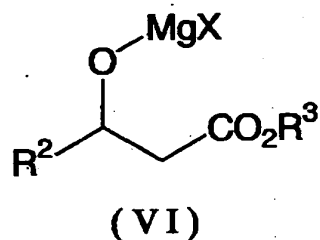


【0024】

(式中、 $R^6$ は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。Xは、ハロゲン原子を表す。)で表されるグリニャール試薬で処理して生成せしめた下記化合物(VI)；

【0025】

【化24】



【0026】

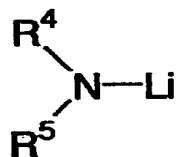
(式中、 $R^2$ は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基

、シアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。R<sup>3</sup>は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が互いに結合して環を形成していてもよい。Xは、ハロゲン原子を表す。)

との混合物に、下記式(III)；

【0027】

【化25】



(III)

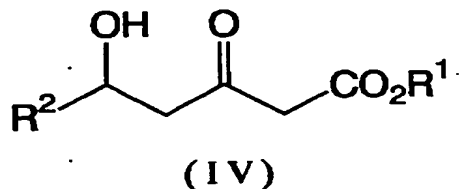
【0028】

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。)で表されるリチウムアミドを-20℃以上の温度で作用させることを特徴とする

下記式(IV)；

【0029】

【化26】



【0030】

(式中、R<sup>1</sup>は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。R<sup>2</sup>は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を

有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表す。)

で表される5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法である。

【0031】

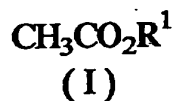
【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳述する。

酢酸エステルは一般式 (I) ;

【0032】

【化27】



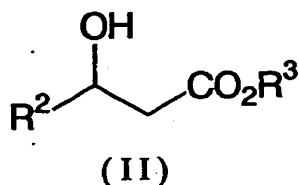
【0033】

で表される。ここで、 $\text{R}^1$  は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基等が挙げられ、好ましくはtert-ブチル基が挙げられる。

3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体は、一般式 (II) ;

【0034】

【化28】



【0035】

で表される。ここで、 $\text{R}^2$  は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12の

アラルキル基、シアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアラルキルチオ基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、シアノメチル基、ベンジルオキシメチル基、トリチルオキシメチル基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル基、ジメトキシメチル基、1,3-ジチアン-2-イル基、1,3-ジチオラン-2-イル基、ビニル基、2-フェニルビニル基、2-フェニルエチル基、2-カーボベンジルオキシアミノエチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、シアノ基、カルボキシル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、クロロメチル基、シアノメチル基、ベンジルオキシメチル基、トリチルオキシメチル基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル基、ジメトキシメチル基、ビニル基、2-フェニルエチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基等が挙げられる。

#### 【0036】

上記 $R^2$ のアルキル基、アルケニル基、アリール基及びアラルキル基における置換基としては、例えば、ハロゲン、シアノ基、炭素数7～19のアラルキルオキシ基、炭素数1～12のアルコキシ基、炭素数6～12のアリール基、ニトロ基、シロキシ基、N保護アミノ基等が挙げられ、置換基の数としては0～3個が挙げられる。上記 $R^2$ のアルコキシカルボニル基の炭素数としては、例えば、2～13が挙げられる。

#### 【0037】

また、 $R^3$ は炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基等が挙げられ、好ましくはメチル基またはエチル基が挙げられる。

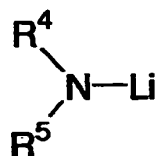
また、 $R^2$ と $R^3$ が互いに結合して環を形成していてもよく、具体的にはメ

チレン基、エチレン基、プロピレン基等が挙げられ、好ましくはメチレン基等が挙げられる。

リチウムアミドは、一般式 (III) ;

【0038】

【化29】



(III)

【0039】

で表される。ここで、 $R^4$ 、 $R^5$ は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、フェニルジメチルシリル基等が挙げられ、好ましくはイソプロピル基が挙げられる。

グリニャール (Grignard) 試薬は一般式 (V) ;

【0040】

【化30】



(V)

【0041】

で表される。ここで、 $R^6$ は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル

基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられ、更に好ましくはtert-ブチル基が挙げられる。Xはハロゲン原子を表し、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、更に好ましくは塩素原子である。

#### 【0042】

次に、本発明における5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造方法について説明する。

従来、酢酸エステル等のエノラートが関与する反応を、-20℃以上といった非超低温反応で行うと、エノラートの自己縮合が主に進行し、目的反応の変換率を著しく低下させる結果となる。しかし、本発明者らにより開発された方法では、酢酸エノラートの自己縮合を最小限に抑制でき、目的反応を高収率で実行することが可能となった。

#### 【0043】

すなわち本反応は、酢酸エステルと3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合溶液に対し、リチウムアミドの溶液を滴下して行う。この酢酸エステルとしては、特に限定されず、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert-ブチル、酢酸フェニル、酢酸ベンジル等が挙げられ、好ましくは酢酸tert-ブチルである。この酢酸エステルの使用量としては、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に対し、好ましくは1～5倍モル量であり、さらに好ましくは1.5～3倍モル量である。また、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体としては、特に限定されず、例えば、3-ヒドロキシプロピオン酸メチル、3-ヒドロキシブタン酸エチル、3-ヒドロキシペンタン酸エチル、4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-トリチルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-tert-ブチルジフェニルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、3-シアノ-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル、4,4-ジメトキシ-3-ヒドロキシブタン酸メチル、5-フェニル-3-ヒドロキシヘキサン酸エチル、5-カーボベンジルオキシアミノ-3-ヒドロキシヘキサン酸エチル、3-フェニル-3-ヒドロ

キシプロピオン酸フェニル、3-ナフチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチル、4-フェニル-3-ヒドロキシブタン酸ベンジル、4-p-ニトロフェニル-3-ヒドロキシブタン酸エチル、3-ヒドロキシブチロラクトン等が挙げられる。

#### 【0044】

また、本発明では光学活性な3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体を出発原料に用いても、光学純度を低下させることなく目的化合物を製造することが出来る。従って、より好ましくは、例えば、光学活性な3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、3-ヒドロキシブチロラクトン等である。

#### 【0045】

これらの光学活性3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体は公知の方法に従って容易に調製することができる。例えば、(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルは国際公開公報、WO98/35025号に記載の方法によって、(3S)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルは公表公報、特表平7-500105号に記載の方法によって、(S)-3-ヒドロキシブチロラクトンはSynthetic Communication 16巻, 183頁, 1986年に記載の方法によって、それぞれ調製することができる。

#### 【0046】

また、リチウムアミドとしては、特に限定されず、例えば、リチウムジメチルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジtert-ブチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド、リチウムジフェニルアミド、リチウムジベンジルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられ、好ましくはリチウムジイソプロピルアミドである。これらは単独で用いてもよく、2種以上併用してもよい。このリチウムアミドの使用量としては、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に対し、好ましくは1~10倍モル量であり、更に好ましくは2~5倍モル量である。

## 【0047】

また本反応は、ハロゲン化マグネシウムを共存させることにより、目的化合物の収率を向上させることが出来る。すなわち、酢酸エステルと3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体とハロゲン化マグネシウムの混合溶液に対し、リチウムアミドの溶液を滴下して反応を行うとより効果的である。このハロゲン化マグネシウムとしては、特に限定されず、例えば、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム等であり、好ましくは塩化マグネシウムである。このハロゲン化マグネシウムの使用量としては、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に対し、好ましくは0.5～10倍モル量であり、更に好ましくは1～5倍モル量である。

## 【0048】

また本反応は、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体を予めグリニャール試薬で処理し、ハロマグネシウムアルコキシド化合物を調製した後、反応を行うことにより、目的化合物の収率をさらに向上させることが出来る。この場合、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体にグリニャール試薬を滴下してハロマグネシウムアルコキシド化合物を調製し、これに酢酸エステルを混合した後、リチウムアミドの溶液を滴下して反応を行う。また、グリニャール試薬での処理は酢酸エステルの存在下に行ってもよく、すなわち、酢酸エステルと3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合溶液にグリニャール試薬を滴下し、次いでリチウムアミドの溶液を滴下して反応を行うことも可能である。ついでこのグリニャール試薬としては、特に限定されず、例えば、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムヨージド、イソプロピルマグネシウムクロリド、*n*-ブチルマグネシウムクロリド、*tert*-ブチルマグネシウムクロリド等が挙げられ、好ましくは*tert*-ブチルマグネシウムクロリドである。このグリニャール試薬の使用量としては、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に対し、好ましくは0.5～5倍モル量であり、更に好ましくは1～2倍モル量である。

## 【0049】

本反応に使用できる溶媒としては、例えば、非プロトン性の有機溶媒が挙げられる。上記有機溶媒として、例えばベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサン、シクロ

ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシメタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルプロピレンウレア、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。上記溶媒においては、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシメタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒等が好ましい。

#### 【0050】

本反応の反応温度は、好ましくは-20℃から80℃であり、更に好ましくは-10℃から40℃である。

本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液と、一般的な無機または有機酸、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸等の水溶液を混合し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。このようにして得られる目的物は、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を行い、さらに純度を高めてもよい。

#### 【0051】

##### 【実施例】

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

#### 【0052】

実施例1 6-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L)

30 mL (45 mmol) に、攪拌下 5℃ で、ジイソプロピルアミン 5.01 g (49.5 mmol) とテトラヒドロフラン 5 mL からなる溶液を滴下し、1 時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 2.38 g (10 mmol) と酢酸 *tert*-ブチル 2.32 g (20 mmol) を 8.0 mL のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5℃ で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を 30 分かけて滴下し、さらに 5～20℃ で 16 時間攪拌した。

#### 【0053】

別の容器で、3 N 塩酸 35 mL、酢酸エチル 30 mL を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製 Kieselgel 160、ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、6-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 *tert*-ブチル 1698 mg (黄色油状物) を収率 55% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz / ppm) ; 1.46 (9H, s), 2.75 (2H, d), 2.93 (1H, bs), 3.39 (2H, s), 3.47 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.29–7.36 (5H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz / ppm) ; 27.9、46.1、51.1、66.6、73.1、73.3、82.1、127.7、127.8、128.4、137.8、166.1、203.0

#### 【0054】

実施例 2 6-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 *tert*-ブチル

アルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L) 22.9 mL (35 mmol) に、攪拌下 5℃ で、ジイソプロピルアミン 3.90 g (38.5 mmol) とテトラヒドロフラン 3 mL からなる溶液を滴下し、

1時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸エチル2.38g (10mmol) と酢酸tert-ブチル2.32g (20mmol) を3.0mlのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌した。この溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロライドのトルエン/テトラヒドロフラン(重量比1:2.5)混合溶液(1.75mol/kg) 5.7g (10mmol) を10分かけて滴下し、さらに5℃で50分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を30分かけて滴下し、さらに5～20℃で16時間攪拌した。

#### 【0055】

別の容器で、3N塩酸30mL、酢酸エチル30mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck社製Kieselgel 60、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、6-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル2420mg (赤色油状物)を収率79%で得た。

#### 【0056】

#### 実施例3 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6mol/L) 15mL (24mmol) に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン2.67g (26.4mmol) とテトラヒドロフラン5mLからなる溶液を滴下し、1時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル1.0g (6.0mmol) と酢酸tert-ブチル2.78g (24mmol) を5.0mlのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を20分かけて滴下し、さらに5～20℃で16時間攪拌した。

## 【0057】

別の容器で、濃塩酸6.31g、水20g、酢酸エチル20mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Merck社製Kieselgel 160、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、（5S）-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル86mg（無色油状物）を収率6%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm) ; 1.48 (9H, s), 2.84 (1H, dd), 2.91 (1H, dd), 3.05 (1H, bs), 3.41 (2H, s), 3.55-3.64 (2H, m), 4.28-4.36 (1H, m)

## 【0058】

実施例4 （5S）-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6mol/L）56.3mL（90mmol）に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン10.0g（99mmol）とテトラヒドロフラン20mLからなる溶液を滴下し、1時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

（3S）-4-クロロ-3-ヒドロキシ酢酸エチル3.0g（18.0mmol）と酢酸tert-ブチル5.22g（45mmol）と塩化マグネシウム6.86g（72mmol）を10.0mlのテトラヒドロフランに懸濁し、アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を1時間かけて滴下し、さらに25℃で3時間攪拌した。

## 【0059】

別の容器で、濃塩酸21.7g、水30g、酢酸エチル30mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、水で2回洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、（5S）-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルを含む赤色の油状物を5.62g得た。

この油状物を、高速液体クロマトグラフィー（カラム：ナカライテスク社製コスモシール5CN-R（4.6mm×250mm）、溶離液：水／アセトニトリル＝9／1、流速：1.0ml/min、検出：210nm、カラム温度：40℃、）で分析した結果、反応収率は65%であった。

【0060】

実施例5 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6mol/L）150mL（240mmol）に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン26.71g（264mmol）とテトラヒドロフラン18.8gからなる溶液を滴下し、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル12.5g（75mmol）と酢酸tert-ブチル17.4g（150mmol）を20mlのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌した。この溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロライドのトルエン／テトラヒドロフラン（重量比1：2.5）混合溶液（1.8mol/kg）42.9g（75mmol）を30分かけて滴下し、さらに5℃で30分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を3時間かけて滴下し、さらに5℃で16時間攪拌した。

【0061】

別の容器で、濃塩酸60.38g、水31.3g、酢酸エチル50mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、水で2回洗浄後、減圧下に溶媒を留去し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルを含む赤色の油状物を22.0g得た。

このものの反応収率を実施例3に記載の方法により分析したところ、78%であった。

【0062】

実施例6 (5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L) 30 mL (45 mmol) に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン5.01 g (49.5 mmol) とテトラヒドロフラン5 mLからなる溶液を滴下し、1時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチル1.57 g (10 mmol) と酢酸*tert*-ブチル2.32 g (20 mmol) を8.0 mLのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を30分かけて滴下し、さらに5~20℃で16時間攪拌した。

#### 【0063】

別の容器で、3N塩酸35 mL、酢酸エチル30 mLを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kieselgel 160、ヘキサン：酢酸エチル=3:1) にて精製し、(5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸*tert*-ブチル586 mg (赤色油状物) を収率26%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz/ppm) ; 1.48 (9H, s), 2.61 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.42 (3H, s), 4.41 (1H, m)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz/ppm) ; 25.0、28.0、48.0、50.9、63.6、82.8、117.0、166.0、202.8

#### 【0064】

実施例7 (5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸*tert*-ブチル

アルゴン雰囲気下*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L) 30 mL (45 mmol) に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン5.01 g (49.5 mmol) とテトラヒドロフラン5 mLからなる溶液を滴下し、1時間

## 【0067】

別の容器で、3N塩酸30mL、酢酸エチル30mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kieselgel 160、ヘキサン：酢酸エチル=3：1) にて精製し、(5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル1302mg (赤色油状物) を収率57%で得た。

## 【0068】

実施例9 (5S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5mol/L) 30mL (45mmol) に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン5.01g (49.5mmol) とテトラヒドロフラン5mLからなる溶液を滴下し、1時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-3-ヒドロキシブチロラクトン1.02g (10mmol) と酢酸tert-ブチル2.32g (20mmol) を8.0mlのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を30分かけて滴下し、さらに5~20℃で16時間攪拌した。

## 【0069】

別の容器で、3N塩酸35mL、酢酸エチル30mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kieselgel 160、ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し、(5S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル124mg (黄色油状物) を収率6%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz/ppm) ; 1.48 (9H, s),

攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 1.57 g (10 mmol) と酢酸tert-ブチル 2.32 g (20 mmol) と塩化マグネシウム 2.86 g (30 mmol) を 8.0 ml のテトラヒドロフランに懸濁し、アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を30分かけて滴下し、さらに5～20℃で16時間攪拌した。

【0065】

別の容器で、3N塩酸 35 mL、酢酸エチル 30 mL を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製 Kieselgel 60、ヘキサン：酢酸エチル=3：1) にて精製し、(5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル 1041 mg (赤色油状物) を収率46%で得た。

【0066】

実施例8 (5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L) 22.9 mL (35 mmol) に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン 3.90 g (38.5 mmol) とテトラヒドロフラン 3 mL からなる溶液を滴下し、1時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 1.57 g (10 mmol) と酢酸tert-ブチル 2.32 g (20 mmol) を 3.0 ml のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌した。この溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロライドのトルエン/テトラヒドロフラン (重量比1：2.5) 混合溶液 (1.75 mol/kg) 5.7 g (10 mmol) を10分かけて滴下し、さらに5℃で50分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を30分かけて滴下し、さらに5～20℃で16時間攪拌した。

2.668-2.83 (2H, m), 3.0-3.8 (2H, bs), 3.42 (2H, s), 4.02-4.17 (2H, m), 4.40 (1H, m)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm); 27.8, 45.7, 51.0, 65.6, 68.0, 82.3, 166.4, 203.4

【0070】

実施例10 (5S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5mol/L) 22.9mL (35mmol) に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン3.90g (38.5mmol) とテトラヒドロフラン3mLからなる溶液を滴下し、1時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-3-ヒドロキシブチロラクトン1.02g (10mmol) と酢酸tert-ブチル2.32g (20mmol) を3.0mlのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃で攪拌した。この溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロライドのトルエン/テトラヒドロフラン (重量比1:2.5) 混合溶液 (1.75mol/kg) 5.7g (10mmol) を10分かけて滴下し、さらに5℃で50分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を30分かけて滴下し、さらに5~20℃で16時間攪拌した。

【0071】

別の容器で、3N塩酸30mL、酢酸エチル30mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kieselgel 60、ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、(5S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル980mg (赤色油状物) を収率48%で得た。

【0072】

【発明の効果】

本発明は、上述の構成よりなるもので、医薬中間体、特にHMG-C o A還元酵素阻害剤中間体として有用な5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を、非超低温下、安価で入手容易な原料から製造することができる。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-023804
受付番号	50000108656
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成12年 2月 4日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 2月 1日
-------	-------------

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品中間体として有用な 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を、非超低温下、安価で入手容易な原料から製造できる方法を提供する。

【解決手段】 酢酸エステルと 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合物に対し、リチウムアミドを -20℃以上の温度で作用させることにより、5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を製造する。又は、酢酸エステルと 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合物を、予めグリニャール試薬で処理し、引き続きリチウムアミドを -20℃以上の温度で作用させることにより、5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を製造する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000941]

1. 変更年月日	1990年 8月27日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
氏 名	鐘淵化学工業株式会社

**This Page Blank (uspto)**